

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. November 2000 (30.11.2000)

PCT

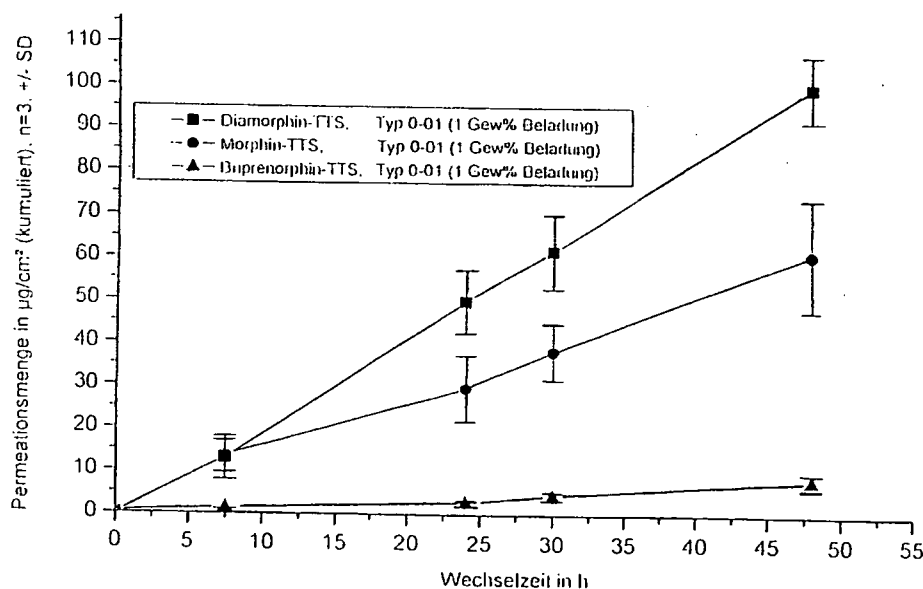
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/71125 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/485, 9/70, A61P 25/04, 25/36
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04458
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Mai 2000 (17.05.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 23 551.1 21. Mai 1999 (21.05.1999) DE
- (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MATUSCH, Rudolf [DE/DE]; Am Hasenküppel 18 A, D-35041 Marburg (DE). ADAM, Bernd [DE/DE]; Marktplatz 11, D-34613 Treysa (DE). KOCH, Andreas [DE/DE]; Grabenstrasse 1, D-56581 Melsbach (DE). HOFFMANN, Hans-Rainer [DE/DE]; Burghfstrasse 123, D-56566 Neuwied (DE). ASMUSSEN, Bodo [—/DE]; Schlossgarten 10, D-56170 Bendorf (DE).
- (74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING THE ACTIVE SUBSTANCE DIAMORPHINE AND ITS UTILIZATION IN A METHOD FOR TREATING OPIATE ADDICTION

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHES PRÄPARAT MIT DEM WIRKSTOFF DIAMORPHIN UND SEINE VERWENDUNG IN EINEM VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG DER OPIATSUCHT



(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical preparations that are used in a method for treating opiate addiction or opiate dependence, especially heroin dependence. The active substance used is preferably diamorphine and/or one of the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. The invention also relates to a method for treating opiate dependence.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 00/71125 A2



**Veröffentlicht:**

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Präparate zur Verwendung in einem verfahren zur Behandlung von Opiatsucht bzw. Opiatabhängigkeit, insbesondere der Heroinabhähhängigkeit. Der dabei verwendete Wirkstoff ist vorzugsweise Diamorphin und/oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze. Ebenfalls wird ein Verfahren zur Behandlung der Opiatabhängigkeit beschrieben.

**Pharmazeutisches Präparat mit dem Wirkstoff Diamorphin und seine  
Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung der Opiatsucht.**

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Präparate zur  
5 Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von Opiatsucht bzw. der  
Opiatabhängigkeit, insbesondere der Heroinabhängigkeit. Der dabei verwendete  
Wirkstoff ist vorzugsweise Diamorphin (Heroin, Diacetylmorphin) und / oder eines  
seiner pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze.

10 Die Opiate sind Wirkstoffe des Schlafmohns (*Papaver somniferum*). Zu den  
wichtigsten Vertretern zählen Opium, Morphin, Kodein und Heroin. Auch  
Narkotin, Papaverin, Narcein, Thebain, Laudanosin, Xanthalin und Noscapin sind  
Inhaltsstoffe des Rohopiums. Es sind aber nur die Morphin-Alkaloide, von denen  
eine narkotisierende und schmerzstillende Wirkung ausgeht.

15 Bei häufigem Gebrauch von Opiaten, insbesondere bei Morphin-Alkaloiden wie  
Heroin, kommt es zu einer psychischen Gewöhnung (z. B. Flucht vor der  
Wirklichkeit des Alltags), zu der sich eine körperliche Gewöhnung dazugesellt. Bei  
Vorenthaltung der konsumierten Opiate treten typische Entzugserscheinungen,  
20 insbesondere starke Entzugsschmerzen auf. Die Opiatabhängigkeit bzw.  
Opiatsucht ist somit nicht mehr auf die vom Konsumenten im Anfangsstadium der  
Sucht erwünschte Euphorisierung bzw. Veränderung der Wahrnehmung  
zurückzuführen, sondern insbesondere auf die Vermeidung der bei  
Opiatunterversorgung auftretenden massiven Abstinenzschmerzen. Die  
25 neuerliche Opiatzufuhr führt dann zwar kurzfristig zum Erlöschen der  
Entzugsschmerzen, bei Daueranwendung von Opiaten treten aber neben  
körperlichem Abbau (fahles Aussehen, Schweissausbrüche bei geringstem  
Anlass, Magen-Darm-Störungen, Hautausschlag, Angina-pectoris-Anfälle,  
Störungen der Sexualsphäre mit Dys- und Amenorrhoe, Potenzminderung,  
30 Keimdrüschäden etc.) auch psychische Störungen (Reizbarkeit, Verstimmung,  
Depression etc.) und intellektuelle Fehlleistungen (Gedächtnisstörungen, Verlust  
der Konzentrationskraft, psychotische Zwangsvorstellungen etc.) auf. Dies führt

den Süchtigen in eine Isolierung von dem früheren Bekanntenkreis, langfristig in einen sozialen Abstieg und nicht zuletzt auch in die Kriminalität.

5 Zur Behandlung von Heroinabhängigen wird seit einiger Zeit Methadon, ein  
vollsynthetisches Opioidanalgetikum eingesetzt. Dieses ist jedoch in der Therapie  
dem Heroin selbst bei intravenöser Applikation unterlegen, wie der seit 1994 in  
der Schweiz laufende und wissenschaftlich ausgewertete Versuch zur staatlich  
kontrollierten Heroinabgabe gezeigt hat. Dort wurde an 969 ausgewählte  
10 Heroinsüchtige, deren Krankengeschichte bereits mehrere erfolglose  
Therapieversuche und die gravierende, primär oder sekundär aus der Heroinsucht  
resultierende gesundheitliche Probleme aufwiesen, Heroin zur intravenösen  
Applikation oder zur Aufnahme über die Lunge mittels Zigaretten kontrolliert  
abgegeben. Die verabreichte Dosis konnte nach anfänglichem Anstieg (bedingt  
durch die beabsichtigt sehr geringe Anfangskonzentrationen), ab dem 6. Monat  
15 konstant gehalten, z.T. auch leicht gesenkt werden. Deutliche Verbesserungen  
am Gesundheitszustand der Heroinsüchtigen erzielt man durch staatlich  
kontrollierte Verabreichung von Heroin. Auch wird dabei ein signifikanter  
Rückgang der Beschaffungskriminalität durch Heroinsüchtige beobachtet. So  
betrug der gesamtwirtschaftliche Nutzen durch Rückgang der  
20 Beschaffungskriminalität in der Schweiz 96 Franken pro Person und Tag.

Die intravenöse Verabreichung von Heroin hat jedoch starke  
Plasmaspiegelschwankungen zur Folge. So übersteigt die Konzentration von  
Heroin im Blutplasma kurz nach einer Injektion den minimal notwendigen Wert zur  
25 Unterdrückung der Entzugserscheinung stark und gelangt in den toxischen  
Bereich mit schweren Nebenwirkungen und Verwirrtheit. Durch Biotransformation  
sinkt der Plasmaspiegel bereits nach wenigen Stunden wieder auf eine  
Konzentration unterhalb der Wirkschwelle und es kommt zu den unerwünschten  
Entzugserscheinungen.

30

Die Verwendung von Buprenorphin zur Behandlung der Heroinabhängigkeit  
konnte auch noch nicht erfolgreich angewandt werden. Dies mag darauf

zurückzuführen sein, dass Buprenorphin sehr teuer ist und als partieller Opiat-Agonist bei möglichen Überdosierungen grosse Probleme bereiten kann, weil z. B. hervorgerufene Atemdepressionen nicht durch Gabe eines normalerweise einzusetzenden Antagonisten therapierbar sind. Ausserdem zeigte sich auch bei  
5 längerem Einsatz von Buprenorphin, übrigens analog der Langzeittherapie von Methadon, eine Ausprägung zur Abhängigkeit.

Transdermale therapeutische Systeme zur Behandlung von Abhängigkeiten und / oder Suchtbekämpfung sind bekannt, jedoch haben diese bisher nur im Falle der  
10 Nikotinabhängigkeit zu kommerziell erhältlichen Produkten und gewissen Erfolgen der Therapie geführt. Vor allem bei Opiatabhängigkeit und Opiatmissbrauch, insbesondere Heroinmissbrauch haben sich die Hoffnungen in Lobelin oder Methadon nicht erfüllt.

15 In der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 42 043 A1 ist noch die Verwendung von Acetylmethadol, Naltrexon, Codein, Dihydrocodein sowie Morphin zur Behandlung von Drogenabhängigkeit oder Drogensucht vorgeschlagen worden. Da bis auf Buprenorphin keiner der letztgenannten Wirkstoffe die analgetische Wirksamkeit von Heroin übertrifft, dürfte diesen Stoffen bei der Behandlung von  
20 Heroin-Schwerstabhängigen auch Grenzen gesetzt sein.

Obwohl es naheliegend scheint, den Wirkstoff Diamorphin als den Wirkstoff zu wählen, mit dem eine ausschleichende Therapie von Heroinabhängigkeit realisiert werden könnte, sind transdermale therapeutische Systeme zur kontinuierlichen  
25 und kontrollierten Freisetzung von Diamorphin zur Behandlung der Entzugssymptome bei Schwerstabhängigkeit durch Heroinsucht überraschenderweise noch nicht bekannt. Dies mag daran liegen, dass der Wirkstoff Diamorphin verhältnismässig leicht hydrolysiert und daher die Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, welches diesen Wirkstoff über  
30 einen längeren Zeitraum abgeben soll und auch während der Zeit der vorangegangenen Lagerung keinen Zersetzungen unterliegen darf, bisher nicht gelungen ist.

Jedoch ist gerade eine solche Applikationsform für konstante Plasmaspiegel vorteilhaft, da durch den Weg über die Haut und geeignete Wahl der Grösse der Permeationsfläche ein therapeutisch sinnvoller Konzentrationskorridor in  
5 kontrollierter Weise erzielt wird. Konstante Plasmaspiegel ohne Spitzen, die für Nebenwirkungen verantwortlich sind und die mit schweren Entzugsserscheinungen verbundene Unterversorgung sind jedoch die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie unter dem Aspekt der Resozialisierung, wie ein seit 1994 in der Schweiz gross angelegter und wissenschaftlich ausgewerteter Feldversuch zur staatlich  
10 kontrollierten Heroinabgabe eindrucksvoll gezeigt hat (I. Weber, „Verschreibung von Heroin für Drogenabhängige“, *Deutsche Apotheker Zeitung*, 138, 57, 1998)

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Behandlung der genannten Symptome, die im Rahmen des abrupten Entzugs von  
15 Opiaten bei einem Süchtigen auftreten, zur Verfügung zu stellen, insbesondere für den speziellen Fall der Heroinsucht. Der Drogenabhängige (= Süchtiger = Patient) soll unter Vermeidung bzw. Reduzierung der Entzugssymptome der unkontrollierten Opiatzufuhr entzogen und schliesslich von einer regelmässigen Opiateinnahme befreit werden.

20 Eine weitere Aufgabe besteht darin, die Vorrichtung so zu konstruieren, dass der darin enthaltene aktive Wirkstoff über einen längeren Zeitraum abgegeben werden kann und zu gewährleisten, dass sich der aktive Wirkstoff während der Lagerung der Vorrichtung nicht zersetzt oder in einer anderen Weise seine  
25 Aktivität verliert.

Gelöst wird die Aufgabe durch eine Vorrichtung, die zur kontinuierlichen und kontrollierten Abgabe eines aktiven Wirkstoff befähigt ist, der vorzugsweise Diamorphenbase oder ein Säureadditionssalz von Diamorphen ist. Die Vorrichtung  
30 ist für eine Applikation auf der Haut oder der Schleimhaut geeignet, sowie für eine parenterale Applikation unter Einschaltung eines Resorptionsprozesses. Eine bevorzugte Vorrichtung ist ein transdermales therapeutisches System (TTS). Der

Aufbau eines solchen Transdermalen Therapeutischen Systems ist dem Fachmann bekannt. Charakteristische Merkmale eines TTS sind mindestens eine wirkstoffenthaltende Schicht sowie ein Mittel zur Befestigung des TTS auf der Haut, im allgemeinen eine Haftkleberschicht. Die Vorrichtung kann aber auch eine oral applizierbare Darreichungsform sein, z. B. eine Tablette, eine Kapsel, oder ein Wafer.

Eine besondere Ausführungsform der Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff, z. B. Diamorphin und / oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz von Diamorphin in einem pharmazeutisch verträglichen aprotischen Lösemittel und / oder einem pharmazeutisch verträglichen Lösemittel mit geringer protolytischer Aktivität enthalten ist. Zu solchen pharmazeutisch verträglichen aprotischen Lösemitteln bzw. Lösemitteln mit geringer proteolytischer Aktivität zählen insbesondere N-Methylpyrrolidon, R-(+)-Limonen, Benzylnikotinat, Ölsäure, Dimethylisosorbid, Oleum citri, Tween 80 und Vitamin E.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform werden Vitamin E und / oder Vitamin E-Derivate als ein solches aprotisches Lösemittel verwendet oder zumindest in einem Anteil von mindestens 5 Gew-% dem aprotischen Lösemittel oder dem Lösemittel mit geringer protolytischer Aktivität zugesetzt. Es hat sich gezeigt, dass solche Kombinationen von Vitamin E mit einem weiteren pharmazeutisch verträglichen aprotischen Lösemittel bzw. Lösemittel mit geringer proteolytischer Aktivität einen überraschend positiven stabilisierenden Effekt auf die Hydrolyse-Abbaurrate von Diacetylmorphin zeigten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind Tabelle 1 zu entnehmen. Dieser Effekt ist insbesondere für die Langzeitstabilität der Vorrichtung von Bedeutung.

Tabelle 1: Einfluss von Vitamin E auf die Hydrolyse-Abbaurrate\* von Diamorphinbase

Lösungsmittel	Sättigungslöslichkeit (in mg/ml)	Gehalt Diamorphin (in %; t = 0,5 h)	Gehalt Diamorphin (in %; t = 24 h)
N-Methylpyrrolidon	32,2	97,8	87,8
R-(+)-Limonen	25,1	96,7	87,7
Benzylnikotinat	23,2	97,8	86,5
Ölsäure	22,6	97,4	90,3
Dimethylisosorbid	12,8	98,5	93,5
Oleum citri	10,3	93,5	80,5
Tween 80	5,81	99	93,4
Vitamin E	1,62	100	100
N-Methylpyrrolidon/ Vitamin E 1 : 1	24,8	99,8	99,7
R-(+)-Limonen/ Vitamin E 1 : 1	19,0	99,7	99,6
Benzylnikotinat/ Vitamin E 1 : 1	17,7	99,2	99,0
Ölsäure/ Vitamin E 1 : 1	17,2	99,6	99,6
Dimethylisosorbid/ Vitamin E 1 : 1	9,82	100	99,8
Oleum citri/ Vitamin E 1 : 1	8,00	99,1	98,9
Tween 80/ Vitamin E 1 : 1	4,45	100	100

- 5 \*als Abbauprodukte wurden Morphin und Monoacetylmorphin (Flächenprozent) quantifiziert.



Es ist weiterhin vorteilhaft, gegebenenfalls während des Herstellungsverfahrens der Vorrichtung ein solches pharmazeutisch verträgliches aprotisches Lösemittel und / oder ein pharmazeutisch verträgliches Lösemittel mit geringer proteolytischer Aktivität als Lösemittel oder Trägersubstanz für den aktiven  
5 Wirkstoff zu verwenden.

In einer oralen Darreichungsform werden als aprotische Lösemittel bzw. als Lösemittel mit geringer proteolytischer Aktivität vorzugsweise solche verwendet, die einen Schmelzpunkt unterhalb von 35°C besitzen.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Vorrichtung liegt der aktive Wirkstoff, insbesondere Diacetylmorphin, in einer pharmazeutischen Reinheit vor. Hierunter ist zu verstehen, dass ein Reinheitsgrad von 99% in Bezug auf die Gesamtmenge des aktiven Wirkstoffs erreicht wird. Die Gesamtmenge von nicht-  
15 identifizierbaren Fremdstoffen liegt unterhalb von 1%, besonders bevorzugt unterhalb von 0,1% bezogen auf den aktiven Wirkstoff.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemässen Vorrichtung ist die leichte Applizierbarkeit, die ein „self-administering“ ermöglicht. Dies ist für die Therapie  
20 nicht nur für den Patienten, sondern auch hinsichtlich einer ansonsten auftretendgen Zeitbelastung für Ärzte bzw. Pflegepersonal von grossem Vorteil.

Bei dem Verfahren zur Behandlung der Opiatsucht wird in einem ersten Phase dem Süchtigen (d. h. dem Patienten) der aktive Wirkstoff in kontinuierlicher und  
25 kontrollierter Weise zugeführt, wobei zunächst eine dem Tagesbedarf dieses Patienten angepasste Dosis verabreicht wird. Auf diese Weise erzielt man zunächst eine kontrollierte Opiatzufuhr, die die missbräuchliche und unkontrollierte Opiatzufuhr ersetzt.

30 In der zweiten Phase des Verfahrens wird die Menge des dem Patienten kontinuierlich und kontrolliert zugeführten aktiven Wirkstoffs dann behutsam reduziert. Auf diese Weise erzielt man ein langsames und kontrolliertes Absinken

des Morphinspiegels im Blut des Patienten (sog. „ausschleichende Therapie“). Zum Ende dieser zweiten Phase, welche sich ggf. in mehrere, d. h. mindestens zwei Stufen unterteilen lässt, kann im optimalen Fall auf eine weitere Zufuhr des aktiven Wirkstoffs gänzlich verzichtet werden.

5

Die beim unkontrollierten Entzug durch verringerte oder durch abrupt beendete Opiatzufuhr hervorgerufenen Entzugserscheinungen, also insbesondere die körperlichen und psychischen Entzugserscheinungen (z. B. die Entzugsschmerzen) werden auf diese Weise vermieden bzw. verringert. Ebenso wird die Intensität der bei missbräuchlicher Dauernutzung von Opiaten auftretenden Erscheinungen, nämlich der körperliche Abbau, psychische Störungen und intellektuelle Fehlleistungen vermindert.

10

Ein wichtiger Aspekt der Lösung ist somit auch eine sinnvolle Verabreichung des aktiven Wirkstoffs, insbesondere von Diamorphin, die eine konstante Plasmakonzentration des aktiven Wirkstoffs bzw. des Hauptmetabolits Morphin innerhalb eines therapeutischen sinnvollen Konzentrationskorridors über einen definierten Zeitraum hinweg ermöglicht.

15

Die Morphine unterscheiden sich von den meisten Alkaloiden durch ihren komplizierteren Molekülbau. So kann man die Morphine selbst als Derivate des Isochinolins betrachten, andererseits kann man das Phenanthrenskelett als eigentliches Stammringsystem der Morphinalkaloide ansehen. Durch Variation der Grundstruktur des Morphins [(–)-Morphin =  $C_{18}H_{21}NO_3$ ], d. h. durch gezielte Derivatisierung an bestimmten Stellen des Moleküls, lassen sich die unterschiedlichen Wirkmerkmale jeweils hervorheben. Bei dauerhafter Anwendung von Opiaten tritt bereits nach sehr kurzer Zeit ein Gewöhnungseffekt ein, so dass – um weiterhin eine Wirkung zu erzielen – die Dosis erhöht werden muss.

20

25

30

Auch Diamorphin leitet sich als semisynthetisches Opioid von Morphin ab; es zählt deshalb ebenfalls zur Gruppe der Opiate. Dargestellt wird es durch zweifache

Acetylierung der phenolischen und alkoholischen Hydroxy-Gruppe des Morphins. Stoffe mit Acetylgruppen sind sehr hydrolyseanfällig. Diamorphin wird deshalb auch auf dem Wege der Biotransformation über Monoacetylmorphin wieder zu Morphin abgebaut; Morphin ist somit als Hauptmetabolit die eigentlich wirksame Form des Diamorphins. Der hydrolytische Abbau von Diamorphin zu Morphin vollzieht sich sogar in aprotischen Lösemitteln, wenn auch nicht in so dramatischer Weise wie in protischen Lösemitteln.

Diamorphin (Heroin, Diacetylmorphin) gehört also wie z. B. auch Hydromorphon und Buprenorphin in die Gruppe der partialsynthetisch hergestellten Morphinderivate. Es besitzt den grundsätzlichen Wirkcharakter der Opiate, zu dem an erster Stelle die Dämpfung reflektorischer Reaktionen des Organismus auf störende Einflüsse gehört. Somit wirkt die Substanzklasse stark schmerzstillend, hustenreizlindernd, anxiolytisch und antiemetisch. Die Morphine sind aber gleichzeitig auch opstipierend und hungerstillend.

Dem besseren Verständnis der Erfindung dienen die folgenden Definitionen:

Zu den Patienten zählen Personen, die unter einer Opiatsucht leiden und somit von einer regelmässigen, im wesentlichen unkontrollierten Opiatzufuhr abhängig sind. Die Begriffe „Sucht“, „Abhängigkeit“ und „Missbrauch“ usw. sollen im Sinne der vorliegenden Beschreibung synonym betrachtet werden, auch wenn in Fachkreisen diese Begriffe gelegentlich unterschiedlich definiert werden. Die Art des Drogenmissbrauchs, die durch die vorliegende Erfindung behandelt werden soll, ist jedoch die Drogenabhängigkeit vom Opiat-Typ. Der Opiatabhängige (z. B. Heroinabhängige) wird in dem Moment zum Patienten, sobald er sich entschliesst, sich einer Entzugstherapie zu unterziehen.

Bei den betroffenen suchtvorsachenden Opiaten handelt es sich um solche, die bei missbräuchlicher Dauereinnahme abhängig machen, also Morphin-Alkaloide wie Heroin, Morphin, Opium oder Cocain, aber auch Kombinationen dieser Stoffe

untereinander oder mit anderen Rauschmitteln bzw. Rauschgiften (wie Alkohol, Nikotin, Amphetamine, Cannabis, Barbiturate etc.).

Bei den Patienten, die sich einem Entzug unterziehen möchten, treten bei  
5 abrupter Unterbrechung der Opiatzufuhr Entzugerscheinungen auf, und zwar  
körperliche wie auch psychische. Hierzu zählen: ein als „craving“ bezeichnetes  
besonderes Verlangen nach dem Opiat, Depression und depressive Stimmungen,  
Reizbarkeit, Antriebslosigkeit, Motivationsmangel, Appetitlosigkeit und veränderte  
Essgewohnheiten, Übelkeit, Zittern, Unruhe, psychomotorische Veränderungen  
10 und irreguläres Schlafverhalten.

Die Vorrichtung zur kontrollierten und kontinuierlichen Abgabe ist gekennzeichnet  
durch einen Gehalt eines aktiven Wirkstoffs. Bei dem aktiven Wirkstoff handelt es  
sich um Derivate des Isochinolins und / oder Derivate des Phenanthrens. Hiermit  
15 sind u. a. Morphinalkaloide gemeint, also Derivate des (–)-Morphins und / oder  
pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Derivate von Morphin.  
Bevorzugter aktiver Wirkstoff ist Diamorphin, welcher als Diamorphinbase und /  
oder in Form eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes von  
Diamorphin vorliegt. Der aktive Wirkstoff kann aber auch die Kombination von  
20 mindestens einem Derivat des (–)-Morphin mit nicht-derivatisiertem, d. h.  
chemisch unverändertem (–)-Morphin sein. Der aktive Wirkstoff kann schliesslich  
auch in Form einer Einschlussverbindung, z. B. in Cyclodextrinen, und / oder an  
Ionenaustauscherharze adsorbiert vorliegen.

25 Zu den pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen des aktiven Wirkstoffs  
zählen die Salze, die sich bei Reaktion der basischen Zentren der Morphin-  
Alkaloide mit entsprechenden Säuren bilden. Zu den geeigneten Säure zählen  
Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoff, Milchsäure, Ameisensäure,  
Propionsäure, Essigsäure, Ölsäure, Phosphorsäure, Citronensäure,  
30 Ascorbinsäure und Weinsäure. Als pharmazeutisch verträgliche  
Säureadditionssalze bilden sich dabei Hydrochloride, Sulfate und  
Hydrosulfate, Hydrobromide, Jodide, Lactate, Acetate, Formiate, Propionate,

Oleate, Phosphate und Hydrogenphosphate, Citrate, Ascorbate und Tartrate.  
Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze von Diamorphin sind  
Diamorphin-Hydrochlorid, Diamorphin-Hydrogensulfat, Diamorphin-tartrat,  
Diamorphin-citrat, Diamorphin-acetat, Diamorphin-lactat und Diamorphin-  
5 Hydrobromid.

Die Vorrichtung kann die Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion,  
eines Schaumes, eines Implantats, einer Salbe, einer Paste, eines  
Suppositoriums, einer Tablette, eines Pulvers, eines Dragees, eines Sprays oder  
10 eines Aerosols besitzen. Die bevorzugte Form der Vorrichtung ist ein  
Transdermales Therapeutisches System.

Die Applikation der Vorrichtung erfolgt auf der Haut oder Schleimhaut des  
Patienten. Das heisst, dass die Applikationsarten transdermal, mucosal, bukkal,  
15 lingual, sublingual, enteral (= peroral), intestinal, nasal, rektal und per  
inhalationem sind. Sofern die Vorrichtung eine Lösung oder ein Implantat ist, kann  
auch eine parenterale Applikation in das Körperinnere des Patienten erfolgen.  
Diese Applikationsart erfolgt aber ausschliesslich unter Einschaltung eines  
Resorptionsprozesses, also intrakutan, subkutan, intramuskulär oder  
20 intraperitoneal.

Die Vorrichtung ist weiterhin befähigt, den aktiven Wirkstoff kontrolliert und  
kontinuierlich freizusetzen. Hierunter ist zu verstehen, dass der aktive Wirkstoff  
über einen längeren Zeitraum an den Applikationsort abgegeben wird. Als  
25 Applikationsort kommen die unverletzte Haut, Mund-, Zungen-, Nasen-, Magen-,  
Darm- und Rektumschleimhaut sowie die Bronchial- und Alveolarepithel in Frage.  
Im Fall der parenteralen Applikation unter Einschaltung eines  
Resorptionsprozesses sind die Haut, die Unterhaut, die Muskel und die  
Bauchhöhle geeignete Applikationsorte. In jedem Falle erfolgt die Freisetzung des  
30 aktiven Wirkstoffs auf kontrollierte, also in zeitlich verzögerter Weise.

Unter einem solchen längeren Zeitraum ist ein mindestens mehrstündiger Zeitraum zu verstehen. In Frage kommen Zeiträume von mindestens etwa 6, 12 oder 16 Stunden. Bevorzugt sind jedoch Zeiträume von etwa 24, 48 oder 72 Stunden. Im Fall eines Implantats kann sich der längere Zeitraum auch auf  
5 mindestens etwa 3 bis 7 Tage, bevorzugt jedoch mindestens etwa 14 Tage bis etwa 3 Monate erstrecken. Im Fall, dass die Vorrichtung ein Transdermales Therapeutisches System ist, sind bevorzugte Zeiträume etwa 16, 24, 48 oder 72 Stunden.

10 Zu den vorzugsweise während der Herstellung der Vorrichtung als Lösemittel oder Träger für den aktiven Wirkstoff verwendeten pharmazeutisch verträglichen aprotischen Lösemitteln und / oder den pharmazeutisch verträglichen Lösemitteln mit geringer protolytischer Aktivität zählen N-Methylpyrrolidon, Nicotinsäurebenzylester, R-(+)-Limonen, Oleum citri, Ölsäure, Undecensäure,  
15 Dimethylisosorbid, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monolaurat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monooleat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monopalmitat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monostearat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Triolet, Polyoxyethylen-Sorbitan-Tristearat (die auch in den unter dem Handelsnamen Tween 20, 40, 60, 80 oder 85 bekannten Produkten enthalten sind) und deren Kombinationen.

20 Als besonders bevorzugtes Lösemittel oder Träger für den aktiven Wirkstoff kommen Vitamin E, also (+)- $\alpha$ -Tocopherol, DL- $\alpha$ -Tocopherol und Derivate von Vitamin E wie Vitamin E-acetat und Vitamin E-succinat in Frage.

25 Das Verfahren zur Behandlung der Opiatsucht, in dessen Rahmen die Vorrichtung verwendet wird, kann in zwei Stadien unterteilt werden. Die Dauer des Verfahrens hängt von der Schwere der Opiatsucht ab. Es ist klar, dass eine „Rund-um-die Uhr-Versorgung“ mit dem aktiven Wirkstoff besonders vorteilhaft ist, da mitunter bereits wenige Stunden nach der letztmaliger Verabreichung des  
30 suchtverursachenden Opiats die besagten Entzugssymptome auftreten können.

In der ersten Phase des Verfahrens zur Behandlung der Opiatsucht wird dem Patienten der aktive Wirkstoff in kontinuierlicher und kontrollierter Weise zugeführt, wobei zunächst eine dem bisherigen Tagesbedarf dieses Patienten angepasste Dosis täglich verabreicht wird. Gleichzeitig wird auf eine  
5 missbräuchliche, d. h. unkontrollierte Opiatzufuhr vollständig verzichtet. Die Dauer dieser ersten Phase des Verfahrens kann mehrere Tage oder Wochen betragen.

In der zweiten Phase des Verfahrens, die sich ggf. in mehrere Stufen unterteilen lässt, wird die Menge des dem Patienten kontinuierlich und kontrolliert  
10 zugeführten aktiven Wirkstoffs behutsam reduziert. Hierunter ist zu verstehen, dass die täglich verabreichte Dosis leicht unter dem bisherigen Tagesbedarf des Patienten liegt. Eine solche Dosis wird in der ersten Stufe über einen Zeitraum von mehreren Tagen oder Wochen verabreicht. In weiteren Stufen wird wiederum  
15 jeweils eine Reduzierung der täglich verabreichten Dosis unter das Niveau der in der jeweils vorangegangenen Stufe täglich verabreichten Dosis vorgenommen. Auf diese Weise erfolgt eine stufenweise Reduzierung der täglich zugeführten Dosis des aktiven Wirkstoffs, wobei jede Stufe sich jeweils über einen Zeitraum von mehreren Tagen oder Wochen erstrecken kann. Ein exakter Therapieplan mit  
20 genauen Angaben der in diesen Stufen täglich zu verabreichenden Dosis kann jedoch nur vom Arzt individuell für jeden Patienten entsprechend der Schwere dessen Opiatabhängigkeit aufgestellt werden.

Auf diese Weise erzielt man ein langsames und kontrolliertes Absinken des Morphinspiegels im Blut des Patienten (sog. „ausschleichende Therapie“). Zum  
25 Ende dieser zweiten Phase kann auf eine weitere Zufuhr des aktiven Wirkstoffs gänzlich verzichtet werden. Die gesamte Therapie kann sich über mehrere Wochen oder Monate erstrecken.

Im Rahmen einer solchen Therapie wird eine Vorrichtung, die für eine einmal  
30 tägliche vorgesehen ist, d. h. die zu einer 24-stündigen kontinuierlichen und kontrollierten Abgabe des aktiven Wirkstoffs befähigt ist, einmal täglich durch eine entsprechende neue Vorrichtung ersetzt. Wird eine Vorrichtung verwendet, die für

eine zwei- oder dreitägige Verabreichung vorgesehen ist, so muss diese Vorrichtung im Rahmen der Therapie entsprechend nur jeden zweiten bzw. dritten Tag durch eine neue Vorrichtung ausgetauscht werden.

5 Im Rahmen einer solchen Therapie wird eine erfindungsgemässe Vorrichtung angewendet, die den aktiven Wirkstoff kontrolliert und kontinuierlich freisetzt. Handelt es sich bei der einzusetzenden Vorrichtung um ein transdermales therapeutisches Systems mit dem aktiven Wirkstoff, welches diesen Wirkstoff über 16h lang kontrolliert abgibt, wird dieses z. B. morgens auf unverletzter Haut  
10 angebracht, tagsüber etwa 16 Stunden lang getragen und vor dem Zubettgehen abgezogen. Am nächsten Morgen wird dann das nächste 16-Stunden-TTS appliziert. Bei Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems mit dem aktiven Wirkstoff, welches diesen Wirkstoff über 24h lang kontrolliert abgibt, wird dieses z. B. morgens auf unverletzter Haut angebracht, tagsüber und in der  
15 kommenden Nacht getragen und am nächsten Morgen gegen das nächste 24-Stunden-TTS ausgetauscht. Entsprechend dem Ziel der stufenweise Reduzierung der täglich zugeführten Dosis des aktiven Wirkstoffs in der zweiten Phase des Verfahrens wird jeweils zu Beginn einer neuen Stufe eine erfindungsgemässe Vorrichtung verwendet, die eine geringere Menge des aktiven Wirkstoffs freisetzt.

20 Bei Verwendung einer erfindungsgemässen Vorrichtung, die den aktiven Wirkstoff über einen noch längeren Zeitraum kontinuierlich und kontrolliert abgibt, wird diese in entsprechenden Zeiträumen gegen neue Vorrichtungen ausgetauscht. In einer besonderen Ausführungsform kann der Beginn einer neuen Stufe der  
25 zweiten Phase, durch die eine gegenüber der in der vorangegangenen Stufe täglich verabreichten Dosis reduzierte tägliche Dosis verabreicht wird, mit der Verabreichung einer neuen Vorrichtung mit geringerer Wirkstofffreisetzung übereinstimmen. Dies kann z. B. bei Verwendung eines Implantats erfolgen.

30 Auf jeden Fall wird durch die erfindungsgemässen Vorrichtungen während der ersten Phase und während jeder Stufe der zweiten Phase ein konstanter Plasmaspiegel erzielt. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass während der



gesamten Dauer des Verfahrens, eine kontrollierte Morphinkonzentration im Blut des Patienten vorliegt.

Die Therapie, d. h. das erfindungsgemässe Verfahren, kann gegebenenfalls  
5 mindestens zeitweise unter Zusatz von kreislaufstützenden Medikamenten, Vitaminen, Tranquilizern, etc. durchgeführt werden. Es ist ebenfalls von Vorteil, die Therapie durch zusätzliche psychologische Betreuung zu unterstützen.

Im folgenden sind konkrete Ausführungsformen der erfindungsgemässen  
10 Vorrichtung beschrieben:

In einer oralen Formulierung ist der Wirkstoff in einer semipermeablen Membran eingekapselt, die z. B. Celluloseacetat enthält. Mit einem Bohrer oder Laser wird  
15 in das Kapselmateriale eine kleine Öffnung gebohrt. Im Körper des zu behandelnden Patienten wird nach Einnahme der Vorrichtung durch das Kapselmateriale hindurch Wasser absorbiert. Der aktive Wirkstoff wird dann durch osmotischen Druck in der gewünschten kontinuierlichen und kontrollierten Weise durch die kleine Öffnung nach aussen abgegeben. Solche Systeme sind beispielsweise in den US-Patenten 3,760,805 und US 3,987,790 beschrieben. In  
20 diesen Systemen können die pharmazeutischen Wirkstoffe in fester Form oder adsorbiert an Ionenaustauscher-Harze vorliegen.

In einer (oral verabreichbaren) mucoadhäsiven Ausführungsform der Vorrichtung ist der aktive Wirkstoff in einer bioadhäsiven, biokompatiblen, wasserlöslichen und  
25 / oder zumindestens wasserquellfähigen Polymermatrix eingearbeitet. Eine solche Polymermatrix kann z. B. Polyacrylsäurecarboxymethylcellulose und weitere, aus EP 421-454 A bekannte „in Wasser quellbare Polymere“ enthalten. Die mucoadhäsiven Vorrichtungen können im Aufbau denen von transdermalen Systemen ähnlich sein, ausser dass die Wirkstofffreisetzung auch zweiseitig, d. h.  
30 sowohl in Richtung Mucosa als auch in deren abgewandte Richtung (also in die Körperhöhle, Z. B: Magen, Darm etc.) erfolgen kann. Der Aufbau verschiedener

mucoadhäsiver Systeme ist beschrieben bei Ahuja, Khar, Ali in *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(5), 489-515 (1997).

Ein Transdermales Therapeutisches System ist eine mehrschichtig aufgebaute pharmazeutische Darreichungsform. Es enthält eine Rückschicht, die für den/die aktiven Wirkstoff(e) undurchlässig ist und eine haftklebende Schicht, die den/die aktiven Wirkstoff(e) enthält. Es gibt auch TTS-Typen, bei denen die Freisetzung des Wirkstoffs aus einem Reservoir durch eine semipermeable oder mikroporöse Membran gesteuert wird. Grundlegende TTS-Typen sind detailliert von Y. W. Chien in „Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems“ in Y. W. Chien, *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Marcel Dekker Inc., New York (1982), Chapter 2, p. 25-81 beschrieben. Um Wiederholungen zu vermeiden, soll hiermit der relevante Inhalt dieses Kapitels als Teil der Offenbarung dieser Erfindung aufgenommen werden.

Als TTS-Matrix der vorliegenden Erfindung kommen bevorzugt nichtwasserlösliche Haftkleber (engl.: pressure sensitive adhesives), z. B. auf Basis von Polyacrylat, Polymethacrylat, Polyisobutylen, Silikon, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat in Frage, wobei als Haftmatrix Polymere auf Acrylat- und/oder Methacrylatbasis, insbesondere Acrylatcopolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure und Glycidylmethacrylat mit bzw. ohne Titanchelatester, besonders bevorzugt sind.

Weitere Ausführungsformen geeigneter transdermaler therapeutischer Systeme sind in dem deutschen Patent DE 33 15 272 (entsprechend US 4,769,028) beschrieben. Dieses System besteht aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem damit verbundenen, besonders aufgebauten übersättigten Wirkstoff-Reservoir aus einer Polymermatrix, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen Haftkleberschicht und einer die Haftkleberschicht abdeckenden, zum Gebrauch wieder ablösbaren Schutzschicht. Auch Systeme, in denen die Reservoirschicht eine so hohe Eigenklebrigkeit aufweist, dass sie gleichzeitig die Haftkleberschicht darstellt, sind möglich. Das

deutsche Patent DE 38 43 239 (entsprechend US 5,089,267) beschreibt ein solches System.

Andere geeignete transdermale Vorrichtungen sind in den Patenten US  
5 3,742,951, US 3,797,494, US 3,996,934 und US 4,031,894 beschrieben. Diese  
TTS-Typen bestehen grundsätzlich aus einer Rückschicht, die eine der  
Oberflächen darstellt, einer für den Wirkstoff durchlässigen Klebschicht, die die  
andere Oberfläche darstellt und letztlich einem Reservoir, das den Wirkstoff  
zwischen den beiden die Oberfläche bildenden Schichten enthält. Alternativ dazu  
10 kann der Wirkstoff auch in einer Vielzahl von Mikrokapseln enthalten sein, die in  
der durchlässigen Klebschicht verteilt sind. In jedem Fall wird der Wirkstoff aus  
dem Reservoir oder den Mikrokapseln durch eine Membran in die für den  
Wirkstoff durchlässige Klebschicht, die im Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut  
des Patienten steht, kontinuierlich abgegeben. Im Falle von Mikrokapseln kann  
15 das Kapselmateriale auch als Membran wirken.

Die Konzentration des aktiven Wirkstoffs hängt von der Grösse der  
wirkstofffreisetzenden Fläche des Reservoirs ab. So kann der Gehalt von aktivem  
Wirkstoff zwischen 0,1 bis 50 Gew.-% der Polymermatrix betragen. Besonders  
20 bevorzugt ist ein Gehalt zwischen 10 bis 15 Gew.-% an aktivem Wirkstoff.

Bevorzugte Transdermale Therapeutische Systeme besitzen eine den aktiven  
Wirkstoff mit einem Gehalt von 3 bis 25 Gew.-% enthaltende Schicht. Besonders  
bevorzugt ist ein Gehalt von 10 bis 20 Gew.-%, z. B. Diamorphin und / oder ein  
25 pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz von Diamorphin.

Die erfindungsgemässen Transdermalen Therapeutischen Systeme können in der  
den aktiven Wirkstoff enthaltenden Schicht zusätzlich mindestens ein Lösemittel  
oder Träger für den aktiven Wirkstoff enthalten.

30 Die Matrix des erfindungsgemässen TTS kann weiterhin Vitamin E oder ein Vitamin  
E-Derivat enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt dieser Gehalt  
zwischen 5 - 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymermatrix. In

einer weiteren bevorzugten erfindungsgemässen Ausführungsvariante ist Vitamin E als ölige D- $\alpha$ -Tocopherol-Lösung zu 6,25 Gew-% in der Polymermatrix enthalten. Der Zusatz von Vitamin E oder den genannten Derivaten verringert ausserdem die Löslichkeit des aktiven Wirkstoffs im Matrixmaterial. Hierdurch wird wiederum ein grösserer Hautflux begünstigt, da die thermodynamische Aktivität des aktiven Wirkstoffs in der Polymermatrix erhöht wird.

Die Abgabefläche der Wirkstoffmatrix ist durch den festen Verbund mit einer Trägerfolie („backing layer“) variierbar. Diese Folie, die in einer bevorzugten Ausführungsform wasserdampfundurchlässig ist, kann z. B. aus Polyester, Polypropylen oder beschichtetem Papier mit einer Schichtdicke von etwa 10 - 100  $\mu$ m bestehen. Bei einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Trägerschicht aus Polyethylenterephthalat (PET) mit einer Schichtdicke von 15 bis 50  $\mu$ m, wobei das PET klar, opak oder bedruckt vorliegen kann.

Optional kann das TTS noch mit einem sogenannten Überpflaster oder „Coverpatch“ aus textilem Gewebe ausgestattet sein, um eine zusätzliche Fixierung auf der Haut, z. B. bei starkem Schwitzen, zu erreichen.

Weiterhin ist das TTS durch eine wiederablösbare Schutzschicht („release liner“) mit einer Schichtdicke von etwa 40 bis etwa 100  $\mu$ m charakterisiert. Die ablösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor Gebrauch vom TTS abgezogen werden muss, besteht beispielsweise aus denselben Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden. Die Wiederablösbarkeit wird erreicht z. B. durch Silikonbehandlung der Folienoberflächen. Optional kann die Schutzschicht neben der Silikonisierung zusätzlich noch metallisiert sein, z. B. durch Aluminiumbedampfung. Die Schutzschicht kann zusätzlich mit Applikationshilfen versehen sein, mit deren Hilfe sie leichter vom TTS abgezogen werden kann. Die einfachste Applikationshilfe ist ein Überstehen des Schutzschichtformaten gegenüber dem wirkstoffhaltigen Matrixformat. Eine andere denkbare Applikationshilfe ist das Durchstanzen von verschiedenen Flächensegmenten der Schutzfolie. Bei einer bevorzugten

Ausführungsform besteht die Schutzschicht aus Polyethylenterephthalat (PET) mit einer Schichtdicke von etwa 100 µm, wobei das PET wieder klar, opak oder bedruckt vorliegen kann.

- 5 Ein Vorteil der Vorrichtung sind die besonders niedrigen Kosten der Therapie. Dies liegt zum einen daran, dass es nicht erforderlich ist, dass fachkundiges Personal (Ärzte, Krankenschwestern) das Applizieren der Vorrichtung vornehmen muss. Ausserdem sind die beschriebenen Vorrichtungen kostengünstiger herzustellen als vergleichbare Vorrichtungen für eine parenterale Verabreichung  
10 unter Umgehung der Resorption, also etwa Infusionsflaschen und Injektionsspritzen.

- Ein weiterer Vorteil der beschriebenen Vorrichtungen ist der Unterschied zu dem bei Missbrauch üblichen Injizieren oder Rauchen von Heroin. Zum einen bleiben  
15 Folgen von dauernden Injektionen, wie z. B. Abszesse oder sonstige Venenerkrankungen bzw. Emboliegefahr aus, zum anderen sind Infektionen wie HIV bzw. Hepatitis, die bei unsachgemässer Injektion auftreten können, ausgeschlossen.

- 20 Für diese Applikationsform des aktiven Wirkstoffs, insbesondere im Fall von Diamorphin in einem TTS spricht zusätzlich der Sicherheitsaspekt bezüglich eventuellen Missbrauchs. Eine missbräuchliche Verwendung der Vorrichtung ist im Gegensatz zu den bisher angewandten Darreichungsformen von Diamorphin nahezu ausgeschlossen, da eine Extraktion und Isolierung des Wirkstoffes aus  
25 einer TTS-Matrix ohne fachmännische Kenntnisse und aufwendigste Laborausstattung nicht möglich ist.

- In Figur 1 wird die Hautpermeation (nude guinea pig) verschiedener Opiatbasen aus einem TTS gleicher Rezeptur (freigesetzt in Citratpuffer pH=3,0 +0,1 % NaN<sub>3</sub> bei T=37 °C) verglichen. Die Bestimmung von Diamorphin erfolgte als Summe von  
30 Heroin + Metabolit Morphin.

Die Figur zeigt die gegenüber Morphin und Buprenorphin bessere Hautgängigkeit des Diamorphins, kontrolliert freigesetzt am in vitro-Hautmodell „nude guinea pig“ aus einem Matrix-System gleicher Grundrezeptur und Beladung. Der Hautflux im Fließgleichgewicht (Permeationsrate in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{h}$ ) erstreckt sich mindestens bis zum Zeitpunkt  $t = 48 \text{ h}$  und liegt auch teilweise deutlich höher als der von Morphin und Buprenorphin. Damit ist eine hervorragende kontinuierliche und kontrollierte transdermale Applikation des aktiven Wirkstoffs im Sinne der vorliegenden Erfindung zur Behandlung bei Heroinsucht belegt.

- 10 In Figur 2 wird die Hautpermeation (Human-Vollhaut, ID 446) verschiedener TTS von Diamorphinbase auf Polyacrylbasis (Wirkstoffgehalt=10,0 Gew.-%) verglichen.

Die Figur zeigt das Permeationsverhalten erfindungsgemässer TTS-Formulierungen unter in vitro-Bedingungen bei  $37^\circ\text{C}$  am Hautdiffusionsmodell „Humanhaut“. Dazu wurden TTS mit einer Permeationsfläche von  $1,54 \text{ cm}^2$  hergestellt, auf die Hautoberfläche von präparierten Human-Vollhautproben (kosmetisches Operationsmaterial von weiblichen Brustreduktionen ohne Unterhautfettgewebe) aufgeklebt und in modifizierten FRANZ-Diffusionszellen bezüglich ihrer Permeationsraten (Abhängigkeit der Konzentration von permeiertem Wirkstoff als Zeitfunktion im Akzeptormedium) mittels HPLC untersucht. Als Akzeptor diente 0,9%ige Kochsalzlösung mit 0,1 % Zusatz Natriumazid. Die TTS waren von gleicher Grundrezeptur und Wirkstoffbeladung. Sie unterschieden sich lediglich in der Auswahl des Lösungsmittels bzw. Weichmachers. Da der Hautflux (Permeationsrate in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{h}$ ) im steady state (Fließgleichgewicht) sich mindestens bis zum Zeitpunkt  $t = 48 \text{ h}$  erstreckt, ist die Voraussetzung für eine gesteuerte transdermale Applikation über die Haut im Sinne der Behandlung bei Heroinsucht gegeben.

Der Erläuterung der Herstellung erfindungsgemässer Vorrichtungen dienen die folgenden Beispiele:

30

Beispiel 1: Herstellung und die Rezepturbestandteile eines erfindungsgemässen Transdermalen Therapeutischen Systems.

0,3125 g D- $\alpha$ -Tocopherol (entspricht 6,25 Gew%) wurden in ein Rührgefäß vorgelegt und durch Hinzufügen von 0,3125 g N-Methylpyrrolidon (entspricht 6,25 Gew-%) in Lösung gebracht. In diese Lösung wiederum wurden unter Rühren 0,5 g  
5 Diamorphinbase (entspricht 10 Gew-%) portionsweise eingebracht. Unter Zusatz von 1 ml Ethylacetat wurde bis zum vollständigen Auflösen des Feststoffes (ca. 15 min, visuelle Kontrolle) gerührt. Diese Lösung wurde dann unter Rühren portionsweise in 10,39 g eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure und Glycidylmethacrylat (37,3 Gew-% in einem  
10 Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat : 2-Propanol : Hexan von 54 : 35 : 11; Typ DuroTak 1753 der Fa. National Starch, Neustadt/Weinstrasse) eingerührt.

Anschliessend wurde der Masseansatz ca. 30 min bei Raumtemperatur gerührt und 15 min bei  $T = 40^{\circ}\text{C}$  im Ultraschallbad nachbehandelt, um überschüssige Luft aus  
15 der Masse zu entfernen. Die Kleberlösung wurde dann mit einem geeigneten Rakel in einer Nassschichtdicke von 300  $\mu\text{m}$  auf eine silikonisierte Polyethylenterephthalatfolie (Hostaphan RN 100 54B/54B der Fa. Hoechst, Frankfurt) ausgestrichen. Nachdem die Lösemittel durch 30minütiges Trocknen bei  $50^{\circ}\text{C}$  entfernt worden waren, wurde der Kleberfilm mit einer 15  $\mu\text{m}$  dicken Polyesterfolie  
20 durch Kaschieren abgedeckt. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen wurden die vorgesehenen Applikationsflächen ausgestanzt sowie die Ränder durch Abgittern entfernt.

Beispiel 2: Herstellung und Rezepturbestandteile eines weiteren  
25 erfindungsgemässen Transdermalen Therapeutischen Systems.

Beispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass statt N-Methylpyrrolidon gleiche Gewichtsteile Ölsäure eingesetzt wurden.

30 Beispiel 3: Herstellung und Rezepturbestandteile eines weiteren erfindungsgemässen Transdermalen Therapeutischen Systems.

Beispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass statt N-Methylpyrrolidon gleiche Gewichtsteile R-(+)-Limonen eingesetzt wurden.



## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Vorrichtung zur kontinuierlichen und kontrollierten Abgabe mindestens eines aktiven Wirkstoffs für die Applikation auf der Haut, der Schleimhaut oder parenteral unter Einschaltung eines Resorptionsprozesses, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff ein Derivat des (–)-Morphins und / oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz eines Derivats des (–)-Morphins ist.
2. Pharmazeutische Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, eines Schaumes, eines Implantats, einer Salbe, einer Paste, eines Suppositoriums, einer Tablette, eines Pulvers, eines Dragees, eines Transdermalen Therapeutischen Systems, eines Sprays oder eines Aerosols besitzt.
3. Pharmazeutische Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff Diamorphin ist, welcher als Diamorphinbase und / oder in Form eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes von Diamorphin vorliegt.
4. Pharmazeutische Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff zusätzlich (–)-Morphin und / oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz von (–)-Morphin enthält.
5. Pharmazeutische Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Form eines schichtförmig aufgebauten Transdermalen Therapeutischen Systems mit einer einen Haftkleber enthaltenden Schicht besitzt.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Haftkleber Polymere enthält, die aus der Gruppe der Polymere auf Acrylat- und / oder Methacrylatbasis, Silikone, Polyisobutylene, Styrol/Butadien-Copolymerisate, Styrol/Isopren-Copolymerisate und den Estern des hydrierten Kolophoniums ausgewählt sind.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die im Haftkleber enthaltenen Polymere auf Acrylat- und / oder Methacrylatbasis selbstvernetzende Acrylatpolymere sind.
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure in der Monomerenzusammensetzung des selbstvernetzenden Acrylatpolymeren enthalten sind.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Schicht 0,1 bis 50 Gew.-% des aktiven Wirkstoffs und / oder eines pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzes enthält.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin ein Stoff enthalten ist, der aus der Gruppe N-Methylpyrrolidon, Nicotinsäurebenzylester, R-(+)-Limonen, Oleum citri, Ölsäure, Undecensäure, Dimethylisoborbid, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monolaurat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monooleat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monopalmitat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Monostearat, Polyoxyethylen-Sorbitan-Triolet, Polyoxyethylen-Sorbitan-Tristearat ausgewählt ist.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die den aktiven Wirkstoff enthaltende Schicht zusätzlich 1 bis 15 Gew.-% Vitamin E und / oder ein Vitamin E-Derivat enthält.
12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Vorrichtung enthaltend als aktiven Wirkstoff ein Derivat des (-)-Morphins und / oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz eines Derivats des (-)-Morphins, dadurch gekennzeichnet, dass während des Herstellungsverfahrens der Vorrichtung ein pharmazeutisch verträgliches aprotisches Lösemittel und / oder ein pharmazeutisch verträgliches Lösemittel mit geringer protolytischer Aktivität als Lösemittel oder Trägersubstanz für den aktiven Wirkstoff verwendet wird.
13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Vorrichtung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch die Schritte:

- 5
- a) Einbringen des aktiven Wirkstoffs in die Lösung oder Schmelze einer polymeren Trägersubstanz,
- b) Ausstreichen dieser wirkstoffhaltigen Polymerlösung oder Polymerschmelze auf eine Trägerbahn,
- 10 c) Verfestigung der ausgestrichenen wirkstoffhaltigen Polymerlösung oder Polymerschmelze durch Entfernung des Lösungsmittels oder der Lösungsmittel, durch Abkühlung oder durch Stehenlassen, ggf. unter Vernetzung des Polymers, und
- d) Ausstanzen von Einzelpflastern aus der nach der Verfestigung erhaltenen wirkstoffhaltigen Polymermasse.
14. Verwendung eines Derivats des (–)-Morphins und / oder eines pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz eines Derivats des (–)-Morphins zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der kontinuierlichen und kontrollierten Verabreichung des aktiven Wirkstoffs bei einem Verfahren zur Behandlung von mit der bei abrupter Einstellung von Opiatmissbrauch verbundenen körperlichen und / oder psychischen Entzugssymptomen.
- 15
15. Verfahren zur Entwöhnung eines von unkontrollierter Opiatzufuhr abhängigen Patienten, gekennzeichnet durch
- 20 a) eine erste Phase, in der täglich eine dem Opiat-Tagesbedarf des Patienten angepasste Dosis des aktiven Wirkstoffs kontinuierlich und kontrolliert verabreicht wird und
- b) eine zweite Phase, die mindestens eine Stufe enthält, wobei in dieser mindestens einen Stufe täglich eine Dosis des aktiven Wirkstoffs kontinuierlich und kontrolliert verabreicht wird, die unter der Dosis liegt, die dem Patienten in der ersten Phase verabreicht wurde.
- 25
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Phase mindestens eine weitere Stufe enthält, in der täglich eine Dosis des aktiven Wirkstoffs kontinuierlich und kontrolliert verabreicht wird, die unter der Dosis liegt, die dem Patienten in der vorangegangenen Stufe verabreicht wurde.
- 30

Fig 1

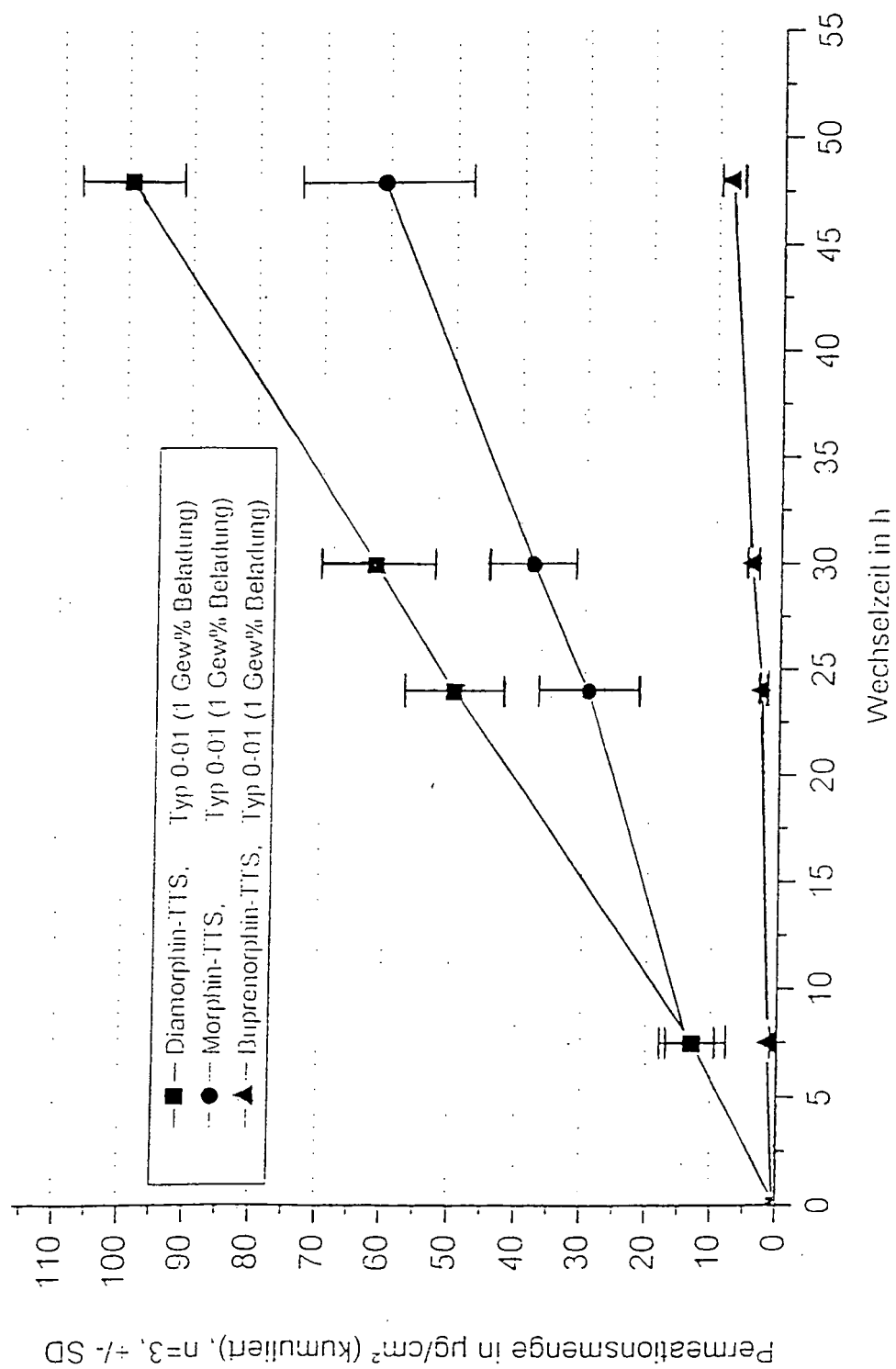


Fig 2

